

중증재생불량성빈혈 환자에서 조혈모세포이식 이후에 투여한 Deferasirox에 의해 유발된 급성요세관사이질콩팥염 1예

한양대학교 의과대학 한양대학교병원 소아청소년과

민재웅 · 황승재 · 임연정 · 이영호

Acute Tubulointerstitial Nephritis Induced by Deferasirox following Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Severe Aplastic Anemia

Jae Woong Min, M.D., Seung Jae Hwang, M.D., Yeon Jung Lim, M.D. and Young Ho Lee, M.D., Ph.D.

Department of Pediatrics, Hanyang University Hospital, Hanyang University College of Medicine, Seoul, Korea

Deferasirox is a once-daily, oral iron-chelating agent that is now widely available for the treatment of transfusional hemosiderosis. Deferasirox represents a significant advance in the treatment of iron overload, as the availability of an effective oral therapy has the potential to relieve many patients from the burden of frequent parenteral therapy with the previous reference standard iron chelator, deferoxamine. The well-known drug-related adverse events associated with deferasirox include gastrointestinal disturbances, rash, elevations in liver enzyme levels, and mild increases in serum creatinine levels, but acute renal failure is not common. The authors report a case of acute tubulointerstitial nephritis induced by deferasirox following hematopoietic stem cell transplantation for severe aplastic anemia. (*Korean J Hematol* 2008; 43:258-262.)

Key Words: Exjade, Deferasirox, Nephritis, Acute renal failure, Aplastic anemia, Transfusion, Iron, Transplantation, Hematopoietic cell

서 론

중증 혈액질환의 치료에서 수혈은 빼놓을 수 없는 치료법 중 하나이지만 반복되는 수혈로 인해 헤모시데린침착증(hemosiderosis)이 발생할 수 있다. 헤모시데린침착증은 심장, 간, 췌장 등 여러 장기에 철이 침착되는 질환으로, 진행되면 장기 손상이 발생할 수 있어 적극적인 치료가 필요한데 이에 대한 치료로 철 킬레이트 제제인 deferoxamine이 주로 사용되어 왔다.¹⁻³⁾ Deferoxamine은 헤모시데린침착증 환자의 치료에 있

어 효과가 좋고 부작용도 적지만 경구복용이 불가능한 점과 짧은 반감기로 인한 빈번한 정주주사의 필요성 등의 단점으로^{4,5)} 인하여 환자의 순응도가 떨어져 지속적으로 치료하는데 제한되어 왔다. 이에 반해 최근 사용되기 시작한 deferasirox는 흡수력이 빠르고 혈장 반감기가 8~16시간으로 길어 하루 한 번 경구 복용하는 철 킬레이트 제제로 안정성, 내약성이 뛰어난 장점이 있어^{6,7)} 임상적용이 점차 증가하고 있다. Deferasirox의 비교적 흔한 부작용으로는 피부발진, 오심, 구토 및 간 효소 수치의 상승 등이 알려져 있으며^{7,8)} 혈청 크레아티닌의 상승이 보고되기도 하지만 급성신부전의 경우

접수 : 2008년 8월 16일, 수정 : 2008년 12월 4일

승인 : 2008년 12월 8일

교신저자 : 이영호, 서울시 성동구 행당동 17

☎ 602-739, 한양대학교 의과대학 소아청소년과

Tel: 02-2290-8383, Fax: 02-2297-2380

E-mail: cord@hanyang.ac.kr

Correspondence to : Young Ho Lee, M.D., Ph.D.

Department of Pediatrics, Hanyang University College of Medicine, 17 Haengdang-dong, Seongdong-gu, Seoul 602-739, Korea

Tel: +82-2-2290-8383, Fax: +82-2-2297-2380

E-mail: cord@hanyang.ac.kr

는 매우 드물다.^{9,10)}

저자들은 중증재생불량성빈혈 환자에서 반복적인 수혈로 인한 헤모시데린침착증 치료를 위해 조혈모세포이식 이후에 사용한 deferasirox에 의해 유발된 급성요세관사이질콩팥염 1예를 경험하였기에 보고하는 바이다.

증 례

환자는 30세 여자로서 1989년 10월 중증재생불량성빈혈을 진단받고 anti-thymocyte globulin (ATG)과 cyclosporine으로 면역억제요법을 받았으나 반응이 없어 수혈에만 의존해오고 있었다. 2005년 10월까지 16년간 138 단위의 농축적혈구 수혈을 받았으며 총 27.6~34.5g의 철(200~250mg/pack)이 투여되었지만 진단 이후 철 킬레이트 치료를 한 번도 받지 않았다. 2005년 10월 혈액화학 검사에서 혈청 철 220ug/dL, 총 철결합능(total iron binding capacity, TIBC) 228ug/dL, 혈청 페

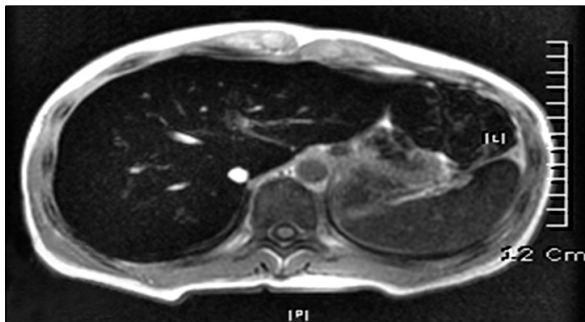


Fig. 1. Liver MRI shows transfusional hemosiderosis or hemochromatosis involving the liver, spleen, and probably bone marrow.

리틴(ferritin) >2,000ng/mL이었고, 복부 자기공명영상에서 간, 비장, 골수에 헤모시데린 침착이 관찰되어(Fig. 1) deferoxamine 30mg/kg/day을 5일간 피하주사로 치료받았다. 이후 더 이상의 철 킬레이트 제제를 투여하지 않고 지냈으며, 2006년 12월 추적 검사에서 혈청 철 164ug/dL, TIBC 205ug/dL, 혈청 페리틴 >2,000 ng/mL이었으며 당시 deferasirox 1,000mg/day을 14일간 복용하였고, 조혈모세포이식을 위해 중단하였다. 환자는 2007년 1월 비혈연 골수이식을 받았으며, 이식 후 18일과 29일에 각각 백혈구와 혈소판 생착이 확인되었다. 이식과 연관된 합병증으로 BK 바이러스 및 poliovirus에 의한 출혈성방광염(D+0), 급성이식편대숙주병(D+45), 거대세포바이러스 대장염(D+47), 고혈압성 뇌증(D+51) 등이 발생하여 치료받았으며 이식 후 100일에 cyclosporine과 trimethoprim-sulfamethoxazole만 복용하는 상태로 퇴원하였다.

이식 후 110일에 시행한 혈액화학 검사에서 BUN 5mg/dL, 혈청 크레아티닌 0.7mg/dL, AST 33U/L, ALT 36U/L으로 신기능 및 간기능은 정상하였고, 혈청 철 129ug/dL, TIBC 171ug/dL, 혈청 페리틴 5,569ng/mL이었다. 환자는 다른 이식 연관 합병증이 없는 상태로 이식 후 111일부터 deferasirox 1,000mg/day을 복용하기 시작하였다. Deferasirox를 투여한 지 2주 후 추적 검사에서 혈청 크레아티닌이 1.6mg/dL으로 상승된 소견이 관찰되었으나 동일한 용량으로 투약을 지속하였다. 투여 19일째에 오심, 구토, 피뇨(0.1mL/kg/hr) 등의 증상이 나타났으며 당시 혈액화학 검사 결과 BUN 42mg/dL, creatinine 4.0mg/dL로 상승된 소견이 보였고 소변 검사에서 미세혈뇨와 단백뇨가 관찰되었다. 신장 초음파검사에서는 특이소견이 없었으며 오심과 구토가 지

Table 1. Comparison of renal function tests in pre- & post-deferasirox treatment

	Pre-treatment	Treatment day 20	Treatment day 31
Urine analysis			
Specific gravity/pH	1.010/6.5	1.020/7.5	1.005/6.5
Occult blood/albumin	1+/-	2+/2+	-/-
WBC/RBC (HPF)	0~1/0~1	10~19/5~9	0~1/0~1
Electrolyte (mEq/L)			
Na/K	143/4.7	135/4.9	143/3.7
Cl/CO ₂	109/27.9	104/23.0	110/26.4
BUN/Creatinine (mg/dl)	5/0.7	33/2.6	13/0.7
AST/ALT (U/L)	33/36	88/109	37/28
24hr urine			
Creatinine clearance (ml/min/1.73m ² /24hr)	89.1	13.29	116
Protein (mg/m ² /hr)	3.80	34.6	5.56
B2-microglobulin (g/L)		>20,000	

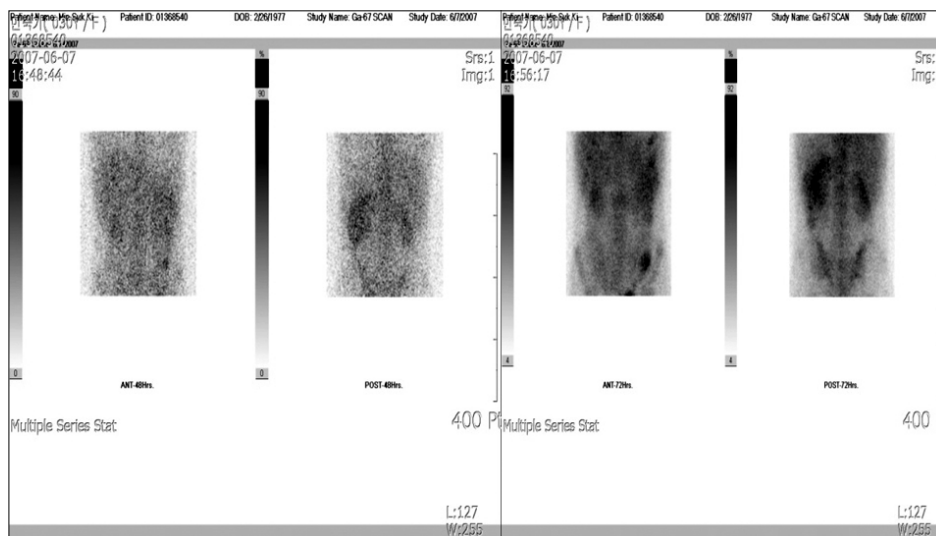


Fig. 2. Gallium scan of kidney. The uptake intensity in the kidneys is increased up to 48hr post-injection. Furthermore renal activity is more prominent on the images obtained on 72 hr post-injection, suggesting active inflammation of the kidneys.

속되어 시행한 상부위내시경 검사에서 위식도역류증 및 역류성 식도염, 위궤양 소견이 보였다. 24시간 소변 검사에서 크레아티닌 청소율(creatinine clearance, Ccr)은 13.29 mL/min/1.73m²/24hr, 단백은 34.6mg/m²/h, β 2-microglobulin >20,000g/L이었으며(Table 1), gallium 스캔에서는 급성콩팥염증을 시사하는 소견을 보였다(Fig. 2).

당시 환자는 deferasirox, cyclosporine, trimethoprim-sulfamethoxazole을 복용 중이었으며, cyclosporine 혈중 농도는 171ng/ml이었다. 복용 중인 모든 약제가 급성뇨세관사이질콩팥염의 원인으로 가능성이 있기 때문에 모든 투약을 중단하였고 급성신부전에 대한 대증적 치료를 하였으며, 10일 후 BUN은 8mg/dL, 혈청 크레아티닌은 1.1mg/dL로 회복되었다(Table 1).

Cyclosporin과 trimethoprim-sulfamethoxazole은 조혈모세포이식과 관련하여 반드시 복용해야 하는 약제들이기도 하지만, 우선 환자의 급성뇨세관사이질콩팥염을 야기시킨 약제를 감별할 목적으로, 이식 후 142일에 두 약제들을 다시 복용하도록 하였으나 이후 신기능 이상은 나타나지 않았다. 이에 저자들은 deferasirox에 의해 유발된 급성뇨세관사이질콩팥염으로 진단하게 되었다.

이식 후 8개월부터 cyclosporine은 단계적으로 감량하여 중단하였으며, 이식 후 1년에 시행한 검사에서 혈청 페리틴 2,508ng/mL으로 계속 상승된 소견을 보여서 deferasirox를 이전 치료 용량의 절반인 500mg/day로 다시 투약을 시작하였다. 한 달의 투약 기간 중 부작용이 없어 1,000mg/day로 증량하였으며 이후 소화불량과 오심을 호소하였으나 3주 이후부터는 위장관

증상이 호전되었고 현재까지 약 3개월 이상 신기능도 정상인 상태로 deferasirox 투약을 지속하고 있다.

고 찰

생존 및 삶의 질 향상을 위해 반복적으로 수혈을 받아야 하는 질환으로는 탈라세미아, 겸상적혈구빈혈, 골수이형성증후군, 중증재생불량성빈혈 등이 있다.¹¹⁾ 그런데 농축 적혈구 1단위에는 철이 200~250mg 함유되어 있으므로 반복적인 수혈로 축적된 철은 체내 다양한 조직에 축적될 수 있으며 주로 간, 심장, 그리고 내분비 기관 등의 장기에 손상을 유발할 수 있다.^{6,12)}

이러한 철 침착에 의한 장기 손상을 막기 위한 철 킬레이트 제제로 1963년 이후 deferoxamine이 사용되어 왔다.¹⁻³⁾ 그러나 deferoxamine은 경구로 투여할 수 없으며 반감기가 짧아 1주일 중 5~7일 동안, 하루 8~12시간 피하주사를 맞아야 하는 불편함이 있어 환자들의 순응도가 낮았다. 이러한 문제점 때문에 deferoxamine 정맥투여가 시도되었고 주입 시의 통증이나 가려움, 피하조직의 경화현상 등이 없어서 환자들의 순응도가 향상되고 한번에 많은 양이 들어가므로 효과적으로 철을 제거할 수 있는 장점이 있으나, 정맥 주사 부위를 지속적으로 확보해야 하는 단점이 있어 제한적으로 사용되어 왔다.

피하나 정맥 주사의 단점을 보완하기 위하여 경구 복용이 가능한 철 킬레이트 제제에 대한 관심이 높아지게 되었고 1999년에는 하루 3회 복용하는 경구용 철 킬레이트 제제인 deferiprone이 유럽 등에서 사용할 수 있도록 승인되었다. Deferiprone은 deferoxamine보다

심장에 축적된 철을 제거하는데 효과적이었지만^{3,11)} 위장관 증상, 관절염, 중증구감소증, 중증무과립구증 등의 부작용으로 인해 제한적으로 사용되어 왔다.³⁻⁵⁾ 이에 반해 2005년부터 미국을 시작으로 많은 나라에서 승인된 deferasirox는 8~16시간 정도의 긴 반감기를 가지고 있어 하루 1회 복용으로 24시간 동안의 철 킬레이트 효과를 유지할 수 있어 환자의 높은 순응도를 기대할 수 있는 약제로 관심을 받고 있다.^{6,7)} 2~15세 환자 433명이 포함된 1,000명 이상의 환자에서 시행한 deferasirox의 효능과 안정성에 대한 1년에 걸친 2, 3상 연구 결과 미국 식품의약품안전청에서 승인되었으며, 현재 점차 사용이 증가하는 추세이지만 부작용에 대한 보고가 아직 부족하여 이에 대한 많은 연구가 진행되고 있다.^{6,7,9)}

Deferasirox와 관련된 알려진 부작용 중 대다수는 위장관계 증상인 오심, 구토, 복부통증, 변비, 설사와 피부 발진이다. Cappellini 등⁷⁾이 시행한 3상 연구에서 약제와 관련된 부작용으로 위장관 장애는 전체의 15%로 가장 많았으며 11%에서는 피부발진이 나타났으나 이는 일시적인 부작용이라고 보고하였다. 본 증례에서는 피부발진은 나타나지 않았지만 복용 중 소화불량과 오심, 구토를 호소하였으며 위내시경에서도 병변이 관찰되었다. 심장관련 부작용은 deferasirox 복용 환자의 5.1%에서 보고되었으나 약제와의 관련성은 없는 것으로 저자들은 보고하고 있으며 2명의 경우는 심전도에서 QT 연장이 나타났으나 약 용량을 줄이더라도 호전되지 않았고 더 이상의 악화 소견도 보이지 않았다고 한다.⁷⁾ 이외에도 Galanello 등⁸⁾은 소아를 대상으로 성장과 발달에 미치는 영향에 대한 연구를 시행하였는데, deferasirox가 성장과 발달에는 별다른 영향을 미치지 않는다고 보고한 바 있다.

Deferasirox 복용과 연관된 혈청 크레아티닌 상승 소견은 일반적으로 가벼운 정도로, 약의 용량과 상관 관계가 있으면서 일시적인 것으로 보고되어 왔으며,^{7-9,13)} deferasirox를 복용한 환자의 36%, 38%에서 각각 경미한 정도의 혈청 크레아티닌 상승이 보고된 바 있다.^{7,13)} Porter 등⁹⁾의 연구에서는 deferasirox 복용 대상 환자의 40%에서 복용 전 혈청 크레아티닌 기준치에 비해 33% 증가된 소견을 보였지만 그 수치는 정상범위 이내였다고 보고한 바 있다.

Deferasirox가 혈청 크레아티닌의 상승을 일으키는 기전은 아직 불명확하지만 Cappellini 등^{7,10)}의 연구에 의하면 철 킬레이트 제제의 사용 후 축적되어 있던 철이 급격하게 감소하는 환자에게서 많이 나타났다고 한

다. 이러한 소견으로 유추해 볼 때 과도하고 급격한 철의 제거가 이루어질 경우 이로 인하여 신장의 혈액동학적 변화가 발생하는 것으로 생각한다.¹⁴⁾ 이러한 혈청 크레아티닌의 상승은 대부분의 경우에 자연적으로 호전되었으며 일부에서만 약용량의 감량 또는 중단이 필요하였다. 단백뇨의 경우에는 deferasirox 복용 대상 환자들의 30~50% 이상에서 보고된 경우도 있었으나 대다수의 환자들을 대상으로 한 대규모 연구에서는 1% 정도에서만 보고된 바 있다.⁸⁾ 신부전의 경우는 이전의 연구들에서는 보고되지 않았으나 시판 후 연구에서는 몇몇 기관에서 보고되었다.^{10,13)} 그러나 이렇게 보고된 환자들의 경우에도 환자 자신의 기저 혈액질환이 악화되어 다기관 손상이 발생한 경우도 있어 이러한 경우 확실히 deferasirox에 의한 급성신부전의 증례이었는지에 대해서는 의문점이 제기되고 있다.^{10,13)}

본 증례는 조혈모세포이식 후 여러 가지 합병증이 발생하였으나 모두 호전된 상태에서 cyclosporine, trimethoprim-sulfamethoxazole과 deferasirox만을 복용하던 중 급성노세관사이질신염과 급성신부전이 발생하였다. Cyclosporine에 의한 신기능 이상의 경우는 혈중 농도와 사용 기간에 의해 영향을 받는 것으로 알려져 있으며, 본 환자에서는 cyclosporine 투여 중 여러 차례 검사한 혈중 농도가 200ng/mL 이하로 높지 않았고 투여 기간이 약 4개월 정도로 비교적 짧았다. Cyclosporine에 의한 신기능 이상은 24개월 이상 투여할 경우 발생 위험성이 증가한다는 Iijima 등¹⁵⁾의 연구결과에 비추어 볼 때 cyclosporine에 의한 것으로 보기에는 가능성이 낮으며 지금까지 cyclosporine과 deferasirox의 약물상호작용에 대하여 보고된 바가 없다. 본 환자는 신기능이 호전된 후 면역억제제를 재투여하였으나 이후 신기능 이상이 발생하지 않은 것으로 미루어 deferasirox의 부작용으로 판단할 수 있었다. 저자들은 본 환자에서 신기능에 영향을 줄 수 있는 다른 약제를 종료한 후 deferasirox 투여를 재개하였는데 500mg/day의 저용량에서는 혈청 크레아티닌의 변화가 없었으며 1,000 mg/day로 증량 후에는 creatinine이 경미하게 상승하였지만 정상 범위 내에 있었고 환자의 순응도도 좋은 상태로 유지하고 있다.

결론적으로 헤모시테린침착증으로 인한 여러 장기 합병증을 예방하기 위하여 deferasirox를 사용하는 경우에 흔히 보고되고 있는 부작용 이외에도 신기능 이상에 대한 주기적인 관찰이 반드시 필요할 것으로 생각된다. 또한 deferasirox 사용으로 인하여 신기능 이상이 발생한 경우에는 일시적으로 약물을 중단하고 대

증치료를 시행한 다음에 저용량으로 다시 투약을 시작하여 치료용량까지 증량하더라도 비교적 안전하게 사용할 수 있을 것으로 생각한다.

요 약

헤모시데린침착증은 중증 혈액질환의 치료로 사용된 만성 수혈의 합병증으로 최근 하루 한차례의 경구 복용 약제인 deferasirox가 널리 임상에 적용되고 있다. Deferasirox의 흔한 부작용으로는 오심, 구토 등의 위장관계 증상, 피부발진, 경한 정도의 혈청 크레아티닌치 및 간효소치의 증가 등이 있으나 급성신부전의 경우는 아주 드물다. 저자들은 중증 재생불량성빈혈 환자에서 반복적 수혈로 인한 헤모시데린침착증 치료를 위해 조혈모세포이식 이후에 사용한 deferasirox에 의해 유발된 급성노세관사이질콩팥염 1예를 경험하였기에 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- 1) Ladis V, Chouliaras G, Berdousi H, Kanavakis E, Kattamis C. Longitudinal study of survival and causes of death in patients with thalassemia major in Greece. *Ann N Y Acad Sci* 2005;1054:445-50.
- 2) Roberts DJ, Rees D, Howard J, Hyde C, Alderson P, Brunskill S. Desferrioxamine mesylate for managing transfusional iron overload in people with transfusion-dependent thalassemia. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;4:CD004450.
- 3) Borgna-Pignatti C, Cappellini MD, De Stefano P, et al. Cardiac morbidity and mortality in deferoxamine - or deferiprone-treated patients with thalassemia major. *Blood* 2006;107:3733-7.
- 4) Porter JB. Practical management of iron overload. *Br J Haematol* 2001;115:239-52.
- 5) Treadwell MJ, Law AW, Sung J, et al. Barriers to adherence of deferoxamine usage in sickle cell disease. *Pediatr Blood Cancer* 2005;44:500-7.
- 6) Piga A, Galanello R, Forni GL, et al. Randomized phase II of deferasirox (Exjade, ICL670), a once-daily, orally-administered iron chelator, in comparison to deferoxamine in thalassemia patients with transfusional iron overload. *Haematologica* 2006;91:873-80.
- 7) Cappellini MD, Cohen A, Piga A, et al. A phase 3 study of (ICL670), a once-daily oral iron chelator, in patients with beta-thalassemia. *Blood* 2006;107:3455-62.
- 8) Galanello R, Piga A, Forni GL, et al. Phase II clinical evaluation of deferasirox, a once-daily oral chelating agent, in pediatric with beta-thalassemia major. *Haematologica* 2006;91:1343-51.
- 9) Porter J, Vichinsky E, Rose C, et al. A phase II study with oral ICL670 (Exjade®), a once-daily oral iron chelator, in patients with various transfusion-dependent anemias and iron overload. *Blood* 2004;104:872a.
- 10) Cappellini MD, Taher A. Long-term experience with deferasirox (ICL670), a once-daily oral iron chelator, in the treatment of transfusional iron overload. *Expert Opin Pharmacother* 2008;9:2391-402.
- 11) Kontoghiorghes GJ, Neocleous K, Kolnagou A. Benefits and risks of deferiprone in iron overload in thalassaemia and other conditions: comparison of epidemiological and therapeutic aspects with deferoxamine. *Drug Saf* 2003;26:553-84.
- 12) Borgna-Pignatti C, Rugolotto S, De Stefano P, et al. Survival and disease complications in thalassemia major. *Ann N Y Acad Sci* 1998;850:227-31.
- 13) Vichinsky E, Onyekwere O, Porter J, et al. A randomized comparison of deferasirox versus deferoxamine for the treatment of transfusional iron overload in sickle cell disease. *Br J Haematol* 2007;136:501-8.
- 14) Kontoghiorghes GJ. Deferasirox: uncertain future following renal failure fatalities, agranulocytosis and other toxicities. *Expert Opin Drug Saf* 2007;6:235-9.
- 15) Iijima K, Hamahira K, Tanaka R, et al. Risk factors for cyclosporine-induced tubulointerstitial lesions in children with minimal change nephrotic syndrome. *Kidney Int* 2002;61:1801-5.